

Decreased soluble interleukin-6 receptor in patients with acute myocardial infarction

著者	上田 敬一
発行年	1999-03-26
その他の言語のタイトル	急性心筋梗塞患者における可溶性インターロイキン6受容体の減少について キュウセイ シンキン コウソク カンジャ ニ オケル カヨウセイ インターロイキン 6 ジュヨウタイ ノ ゲンショウ ニ ツイテ
URL	http://hdl.handle.net/10422/2587

氏名・(本籍)	上 田 敬 一 (京都府)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第310号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成11年3月26日
学位論文題目	Decreased soluble interleukin-6 receptor in patients with acute myocardial infarction (急性心筋梗塞患者における可溶性インターロイキン6受容体の減少について)

審査委員	主査 教授	岡 部 英 俊
	副査 教授	三ツ浪 健 一
	副査 教授	木之下 正 彦

論文内容の要旨

【目 的】

心不全や心筋梗塞時には血清中のサイトカインが増加することが知られている。炎症性サイトカインであるインターロイキン6（以下IL-6）も心筋の炎症変化を生じる急性心筋梗塞（以下AMI）時には増加すること、心筋からの分泌が増加することが近年報告された。IL-6の受容体はシグナル伝達分子であるgp-130とIL-6の結合分子であるgp-80から構成され、後者の細胞外成分は可溶性受容体（以下sIL-6R）として血液や髄液中に存在している。sIL-6Rの心血管系特にAMI時における役割は未だ知られていない。そこで本研究ではAMI時のIL-6とsIL-6Rの血中レベルを調べ、心筋の炎症や傷害との関係を検討した。

【方 法】

対象は、発症後3時間以内にAMIと診断され入院した17名で、男性14名、女性3名、年齢 64 ± 10 (52-79) 歳である。発症後11時点（3, 6, 12, 24時間, 2, 3, 4, 5, 7日, 2, 4週後）で動脈採血し、4℃、3000RPM、15分の遠心分離後血清を-80℃で保存した。その検体より単クローン抗体を用いたdouble sandwich法による高感度ELISA（Quantikine, RD System）にてIL-6とsIL-6R濃度を測定した。心筋傷害と炎症の指標として発症後8時点（6, 24時間後, 2, 3, 5, 7日, 2, 4週後）で静脈採血をし、炎症の指標として白血球数（以下WBC）、CRP、血沈1時間値（以下ESR）を測定した。また心筋傷害の指標としてCK（クラアチンホスホキナーゼ）とLDH（乳酸脱水素酵素）を測定した。

【結 果】

(1) 血清IL-6 およびsIL-6Rの濃度

血清IL-6濃度は発症3時間後 $276.2 \pm 50.0 \text{ pg/ml}$ ($p < 0.01$ 、対4週間後値 $68.6 \pm 14.8 \text{ pg/ml}$)、発症2日後 $153.6 \pm 35.7 \text{ pg/ml}$ ($p < 0.05$)、発症5日後 $180.7 \pm 52.3 \text{ pg/ml}$ ($p < 0.05$) の3相性の増加を示した。逆に血清sIL-6R濃度は発症3時間後値 $44.8 \pm 2.6 \text{ ng/ml}$ であったが徐々に低下し、発症12時間後 $31.1 \pm 4.1 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.05$ 、対4週間後値 $42.5 \pm 4.7 \text{ ng/ml}$)、発症3日後 $29.9 \pm 1.5 \text{ ng/ml}$ ($p < 0.05$) の2相性の減少を示した。

(2) WBC, ESR, 血清CRP, CK, LDHの変化

上記のすべては一相性に増加し、発症4週間後には正常化した。これは心筋傷害や炎症性変化がこの期間に終焉することを示す。WBCは発症3時間に $14700 \pm 1900 / \mu\text{l}$ と最高値となり、徐々に減少し発症4週間後には $7200 \pm 700 / \mu\text{l}$ となった。血清CRPは発症3時間後 $1.30 \pm 0.41 \text{ mg/dl}$ であり、発症5日後 $11.9 \pm 2.7 \text{ mg/dl}$ と最高値となり、その後減少し発症4週間後には $1.9 \pm 0.8 \text{ mg/dl}$ となった。ESRは発症3時間後 $8.7 \pm 1.3 \text{ mm}$ であり、発症7日後 $63.5 \pm 13.8 \text{ mm}$ と最高値となり、その後減少し発症4週間後には $18.3 \pm 3.5 \text{ mm}$ となった。CKは発症3時間後 $384 \pm 97 \text{ IU/l}$ から発症5日後

2954±538IU/ℓに増加し、発症4週間後には69±15IU/ℓに減少した。LDHは発症3時間後1520±5031IU/ℓから発症2日後2101±329IU/ℓに増加し、発症4週間後には477±56IU/ℓに減少した。

(3) IL-6, sIL-6Rと炎症、心筋傷害、動脈硬化指標との関係

発症4週までに同時に測定しえた108時点でのIL-6、sIL-6Rと炎症と心傷害指標との相関を調べた。IL-6とWBC, CRP, ESR, CKおよびLDHに弱い正相関がみられ、各々の相関係数は0.25, 0.25, 0.29, 0.09, 0.35 ($p=N.S.$)であった。一方sIL-6Rとは弱い負の相関がみられ、各々の相関係数は-0.13, -0.18, -0.19, -0.27, -0.17 ($p=N.S.$)であった。次にIL-6、sIL-6Rと炎症、心傷害指標の変化の絶対値(Δ)との相関を調べた。 Δ IL-6、IL-6(最大値)-IL-6(4週間後値)、 Δ sIL-6R=sIL-6R(4週間後値)-sIL-6R(最小値)、 Δ WBC=WBC(最大値)-WBC(4週間後値)、 Δ CRP, Δ ESR, Δ CK, Δ LDHは Δ WBCと同様に定義。 Δ IL-6と Δ WBC, Δ CRP, Δ CK及び Δ LDHに強い正相関を認め、各々の相関係数は0.68 ($p<0.01$), 0.63 ($p<0.01$), 0.64 ($p<0.01$), 0.54 ($p<0.05$)であった。また Δ sIL-6Rにも Δ WBC, Δ CRP, Δ CK及び Δ LDHと強い正相関を認め、各々の相関係数は0.63 ($p<0.01$), 0.65 ($p<0.01$), 0.58 ($p<0.05$), 0.41 ($p<0.05$)であった。

【考 察】

活性化マクロファージ、線維芽細胞、内皮細胞がIL-6の産生源とされるが、AMI急性期では増加した白血球がIL-6産生増加に寄与していると推測する。AMIでは心筋の局所炎症反応を起こすため、IL-6の増加による急性期炎症産物CRPを増加させると考える。AMIのサイズはCKやLDHによって評価されるが、IL-6と相関は認めないという報告が多い。CK, LDHは心臓からの洗い出しや腎排泄の影響を受けるため、本研究では変化量(Δ 値)を用い有意な相関を得た。これはIL-6の産生と心筋傷害との関連性を示唆し、Neumannらが報告している再灌流療法時におけるIL-6の心臓からの放出もこれを支持する。疾病によるsIL-6Rの変化についての報告は多くない。AMIの病態は発病初期における限局した炎症と心筋傷害後期での線維化治療である。本研究でAMI早期にIL-6の増加とsIL-6Rの減少を認めたが、同様の変化が敗血症、若年性関節リウマチで報告されており、各々炎症と関節傷害に特徴づけられる。また血清マーカーから評価した心筋の炎症と傷害指標がsIL-6Rの減少量と有意な相関を認めたことは、sIL-6Rの炎症と傷害への関与を示唆する。sIL-6Rの正常値は70-90ng/mlと報告されており、本研究でAMI発症3時間、4週間では低値で、発症12時間から5日にかけて更に低下することが判明した。sIL-6Rは膜受容体蛋白からのshedding若しくは膜貫通性領域を欠くmRNAのsplicing変更の2つの機序により作られる。Zohlhoferらは肝細胞においてIL-6の結合による細胞膜受容体の減少を報告しており、gp-80をdown-regulateさせる。細胞膜上のIL-6受容体からsIL-6Rが主に産生されることを考えると、このgp-80の抑制と高濃度のIL-6によるIL-6/sIL-6R complexのturnoverの増加がAMI時のsIL-6R減少の原因となりえる。一方IL-6は受容体のsheddingには影響を与えないと報告されていることより、細胞膜上に発現したIL-6受容体の密度が主にsIL-6Rを調節していると考えられる。またSnyersらが報告しているIL-6のgp-130発現増加が、gp-130を発現している細胞はIL-6/sIL-6R complexを取り込むことより、循環中sIL-6Rの減少に関与する可能性がある。

【結 論】

AMIでは血中IL-6の増加とsIL-6Rの減少が起こり、急性炎症反応などの病態発現に関与している。

論文審査の結果の要旨

心不全や急性心筋梗塞時に血中に増加することが知られているインターロイキン6 (IL-6) の可溶性受容体 (sIL-6R) の病態生理学的意義を、17名の急性心筋梗塞患者を対象に検討し、以下の結果をえた。血清IL-6濃度は発症3時間後 ($p<0.01$)、2日後 ($p<0.05$)、5日後 ($p<0.05$) の3相性の増加を示した。血清sIL-6R濃度は発症12時間後 ($p<0.05$)、3日後 ($p<0.05$) の2相性の

減少を示した。IL-6、sIL-6Rの変化の絶対値と炎症（白血球数、血清CRP）、心傷害指標（血清クレアチンホスホキナーゼ、乳酸脱水素酵素）の変化の絶対値との間に正相関を認めた（ $p<0.05$ ）。急性心筋梗塞時には血中IL-6の増加とsIL-6Rの減少が起こり、炎症反応や心傷害の発現に関与していることが示唆された。以上の研究は、心筋梗塞時の病態生理における免疫学的機序の解明に貢献し、臨床医学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成11年2月8日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。